

Обзоры, рецензии, рефераты и проч.

Проф. М. В. РЕВО

К учению о риккетциозах

Из кафедры бактериологии (зав. проф. М. В. Рево) Казанского государственного института усовершенствования врачей им. В. И. Ленина

I. Риккетции и их роль в патологии

В последнее время значительно повысился интерес к изучению риккетциозов человека и домашних животных. Найдены новые виды риккетций, изучена их роль в качестве возбудителей тех или иных болезненных процессов и выяснена роль различных насекомых как передатчиков риккетциозов.

До последнего времени в Советском Союзе мы изучали только „вшивые“ риккетциозы (сыпной тиф). Доклады, сделанные на недавно прошедшей Всесоюзной конференции микробиологов и инфекционистов, указывают на то, что в некоторых местах нашего Союза в самые последние годы констатированы и „клеточные“ риккетциозы. Это обязывает нас мобилизовать научные силы на самое тщательное изучение риккетциозных заболеваний, их передатчиков и добавочных резервуаров инфекции в природе.

1) Общие свойства риккетций

Под названием риккетциозов известна в настоящее время обширная группа заболеваний человека и животных, вызываемых микробами, принадлежащими к роду *Rickettsia*, выделенному в 1916 году да Роша-Лима. Риккетциозы могут протекать эндемически или энзоотически, эпидемически или в форме эпизоотии.

Все риккетциозы, за исключением трахомы человека и инфекционного конъюнктивита жвачных, являются заболеваниями всего организма, передающимися от больного индивидуума здоровому при помощи кусающих членистоногих.

Первую риккетцию наблюдал Риккетс в 1909 г., в крови человека, больного пятнистой лихорадкой (spotted fever). Годом позже, в 1910 г., Вильер видел риккетции в крови человека, больного европейским сыпным тифом, а также у вшей, снятых с сыпнотифозных.

Первая из изученных риккетций была *Rickettsia prowazekii*, названная так да Роша-Лима в честь погибших от сыпного тифа Риккетса и Провачека.

Большинством современных микробиологов *R. prowazekii* считается возбудителем европейского (исторического) сыпного тифа. Первая из патогенных для животных риккетций, возбудитель болезни, именуемой „сердечная вода“, — Heart-water, была описана у жвачных и изучена в 1926 г. Коудри. Интересно отметить, что некоторые риккетциозы животных, по своей патолого-анатомической картине и отчасти по клиническому симптомокомплексу, напоминают нам тот общий синдром, который мы привыкли считать характерным для сыпного тифа и родственных ему заболеваний.

Rickettsia принадлежат к полиморфным протистам, отчасти схожи с бактериями, но отличаются от последних морфологией, способами окраски и местом своего пребывания в организме животных и человека. Согласно да Роша-Лима и др. на окрашенных препаратах риккетции не легко отличить от кокковых и коротких палочковидных форм бактерий и разных зерен. Основная форма риккетции — это овальное, ланцетовидное или круглое образование. В период роста риккетции удлиняются и делаются. Перетяжка, образующаяся у палочковидных особей перед делением, призывает двумя молодым дочерним элементам форму гимнастической гири. Наблюдаются и другие формы — дольцевидные, диплококковые, стрептококковые и собранные в маленькие кучки. Величина риккетций незначительна и обычно колеблется между 0,2—0,4 микрона для молодых форм и доходит по Донасену и Лестокарду в период деления до 0,9—2,5 микрона. Обычными способами, применяемыми для окраски бактерий, риккетции окрашиваются с трудом; несколько удовлетворительнее воспринимают окраску по способу Лефлера, применяемому для окраски жгутиков. По Граму —

отрицательны. Лучшим способом нужно считать окраску Гимза или Май-Гимза. Донасиен и Лескокард рекомендуют модифицированный способ окраски по Май-Гимза, состоящий в следующем: 1) фиксация препарата иодированным алкоголем; 2) окрашивание растворами Май-Грюнвальд и Гимза (равные части), прибавленными к дистиллированной воде. Для некоторых риккетций, в частности для *R. Proważeki*, Кастаньеда считает специфичным предложенный им способ окраски, согласно которому микробы окрашиваются смесью буферного формализованного раствора натрия-фосфата и лефлеровской метиленовой синьки.

Риккетции не обладают собственным движением, но будучи суспендированы в жидкости, обнаруживают иногда оживленное броуновское движение.

Некоторые из видов *Rickettsia* могут проходить через различные мелкопористые фильтры; но большинство видов не фильтруется.

2) Культивирование риккетций.

Риккетции не культивируются на питательных средах, применяемых для выращивания бактерий, но многие из них весьма удовлетворительно размножаются в тканевых культурах. Впервые Кронтовский и Гах в 1923 г. и затем Кучинский показали, что им удалось понудить вирус сыпного тифа размножаться в тканевых культурах. Метод Карреля был использован с большим успехом Вольбигом, Пинкертоном и Шлезингером для выращивания риккетций, причем по данным указанных авторов, риккетции сохраняются в первой генерации тканевых культур 15—20 дней, а при пассировании в субкультурах—до 4 недель. По Ногайя, Тамизя и Митамура *R. Proważeki* хорошо размножается в эндотелии десцеметовой оболочки. С прекрасными результатами метод Ногайя и его сотрудников был использован Сато, которому удалось поддерживать сыпнотифозный вирус в тканевых культурах в течение 6 месяцев, обновляя его за это время в 13 генерациях.

Важным этапом культивирования риккетций необходимо считать работы Музера, установившего, что возбудитель мексиканского сыпного тифа „*Tabardillo*“ при введении морским свинкам, вызывает у них геморрагии—один из характерных признаков заболевания риккетциозами. При впрыскивании морским свинкам-самцам в брюшную полость вируса *Tabardillo*, обнаружено избирательное действие этого микроба на *testes* (орхиты и периорхиты). Характерным при этом является поражение *tunica vaginalis*, в особенности париетального листка ее, что сопровождается выделением экссудата (феномен Нейль-Моозера). При таком внутрибрюшинном заражении морских свинок (и крыс) в эндотелии брюшины, а в особенности в эндотелии *tunica vaginalis protractae* и в экссудате мошонки констатированы *Rickettsia Proważeki*. Доказана идентичность „телец Мозера“ из мошоночного экссудата с риккетциями; удалось заразить вшей, вводя им скротальный экссудат. Цинсер и Кастаньеда заразили морских свинок отмытыми риккетциями из того же скротального экссудата. Пинкертон (1924) установил, что при внутрибрюшинном введении вируса эпидемического (европейского) сыпного тифа морским свинкам-самцам, нет анатомических изменений в мошонке, но в мазках из нее можно констатировать телец Моозера. Пинкертон и Гесс, внося кусочек оболочки яичка или небольшой стусок фибрина из скротального экссудата в смесь из селезеночного экстракта с соком из эмбрионов морской свинки и гепариновой плазмы, получили культуры и субкультуры риккетций. Значительное накопление риккетций наблюдалось особенно в четвертой и пятой субкультурах, т. е. после 16—21-го дня пребывания *in vitro*. Ниг и Ландштейнер выращивали этих микробов в среде, состоящей из смеси гепариновой плазмы морской свинки, раствора Рингера и селезеночного экстракта; к этой смеси прибавлялась измельченная *tunica vaginalis* самца морской свинки, взвешенная в растворе Тироде (2:1). Такая среда позволила авторам получить в течение 6 месяцев 20 генераций культур сыпнотифозных риккетций, без потери вирусом его вирулентнос и. Клитгер и Ашер успешно культивировали риккетции из кишечника инфицированной вши в среде, состоящей из 2,5 см³ раствора Тироде плюс 0,5 см³ сыворотки морской свинки. Накопление риккетций в клетках культуры и около них констатировано через 8—9 дней (при 30° С). Субкультурами удалось осуществить заражение морской свинки и пассировать вирус на этих животных, а от них—на вшах. Вирус пятнистой лихорадки Скалистых гор (*Spotted fever*) был культивирован Брайнлем на среде, состоящей из смеси сыворотки морской свинки и раствора Тироде со взвешенными в ней эмбриональными клетками куриного зародыша. В 1/3 части всех опытов получены культуры, которые удалось сохранить в течение 7 пассажей, но бесспорное обнаружение риккетций в культурах не было доказано. Сузуки культивировал *Rick. orientalis* в той же питательной среде, которой пользовался Брайль; успех при этом зависел от ряда факторов, из которых необходимо отметить в первую очередь возраст зародыша (он должен быть 8—11-дневным). Конституциональные особенности

породы кур, от которых берут яйца, также не остаются без влияния, на успех выращивания риккетций. Кимура, Огата и Нишибе успешно культивировали *Rick. Pro-wazeki* на среде, приготовленной из легочной ткани. Методом Гулпастера (культивирование на хорион-алантоисе куриного зародыша) воспользовались Цинсер и Кас-таньеда при выращивании вируса как мексиканского, так и европейского сыпного тифа.

Из всего сказанного следует, что риккетции являются микроорганизмами с исключительной тенденцией к паразитарному существованию. В организме человека и животных риккетции расположены в клетках ретикуло-эндотелиальной системы (эндотелий, моноциты); в организме членистоногих передатчиков они находятся в клетках эпителия. Отсюда — невозможность культивирования этого вида микроорганизмов на искусственных питательных субстратах без прибавления живых клеток. Только в клетках животного организма риккетции находят необходимые условия для своего существования и размножения.

Место риккетций в системе организмов совершенно не выяснено. Что представляют собою эти микроорганизмы — бактерии или простейшие? Можно привести достаточно аргументов в пользу обеих теорий. Однако, большинство исследователей, работавших с риккетциями, склоняются в пользу признания риккетций простейшими.

3) Передатчики риккетциозов.

Еще в 1876 г. д-р Минх, прозектор Одесской городской больницы, высказал мысль о возможности передачи сыпного и возвратного тифа от человека к человеку при помощи насекомых. К сожалению, это предположение не обратило на себя внимания его современников.

В 1892-93 гг. Неттер и Туано указали на возможное распространение сыпного тифа вшами, но экспериментальных доказательств такому предположению не дали. В 1909 г. тунисский ученый Шарль Николь и его сотрудники доказали, что у обезьян можно вызвать сыпной тиф, сажая им на кожу платяных вшей, инфицированных вирусом сыпного тифа. Впоследствии роль вши, как передатчика сыпного тифа, была подтверждена многими авторами. Дальнейшими многочисленными исследованиями в разных странах, установлено, что и другие насекомые как кровососущие, так и не-кровососущие, могут быть носителями и передатчиками риккетциозов человека и животных.

Риккетции широко распространены среди различных насекомых, у части которых они вызывают своеобразные заболевания; у иных же риккетции могут пребывать в полусапрофитном или сапрофитном состоянии в просвете кишечника, в его эпителии или иногда в других органах. Ряд насекомых, в частности клещей, может быть носителем и передатчиком одновременно риккетций и некоторых гемопаразитов человека и животных. Таким образом, один и тот же клещ, например, может одновременно (при укусе) инокулировать два, а в некоторых случаях и три заболевания.

4) Классификация риккетциозов человека и животных.

А. Классификация риккетциозов человека.

Громадное большинство риккетциозов человека принадлежит к заболеваниям группы сыпного тифа и его разновидностей. Для всех заболеваний группы сыпного тифа характерно: 1) Выраженное циклическое течение инфекции, представляющей заболевание общепаразитарного типа (кровяная инфекция). 2) Наличие характерной макулезной сыпи на коже и энантем слизистых в определенной стадии процесса. При тяжелых формах болезни эфлоресценции могут принимать геморрагический характер. 3) Наличие поражений центральной нервной системы, особенно при тяжелых формах данного процесса. 4) Положительная реакция Вейль-Феликса, наступающая с 5—9-го дня заболевания (агглютинация сывороткой больного *B. Proteus X₁₉* или вида, близкого ему). 5) Наступление ясно выраженного постинфекционного иммунитета. Передача заболевания кровососущими и кусающими насекомыми — вшами, блохами.

В группе инфекций, клинически схожих с сыпным тифом реакция Вейль-Феликса может быть нехарактерной и часто отсутствует. Передатчиками этих инфекций являются различные клещи. Директор Тунисского пастеровского института Э. Борнэ в докладе о риккетциозах человека, сделанном VIII научному конгрессу врачей северной Африки, предлагает такую классификацию заболеваний человека:

1. Риккетциозы, протекающие с наличием экзантем.

А. Группа тифа: а) подгруппа эпидемического тифа, включая сюда и болезнь Брилля. Возбудитель *Rickettsia prowazeki*, переносчик заболеваний — вошь. Болезнь

Брилла, т. н. *Typhus minor*, протекает при сходной с сыпным тифом клинике и при положительной реакции Вейль-Феликса, если для постановки его употреблять рассы *Proteus* не европейского типа. в) Подгруппа крысиного тифа или „Tabardillo“ (мексиканский или эндемический сыпной тиф). Возбудитель *Rickettsia mooseri*; передается человеку укусами крысиных блох—резервуар вируса—крысы; от человека к человеку передается укусами вшей. Реакция Вейль-Феликса положительная. с) Подгруппа крысиного тифа—возбудитель *Rickettsia muricola*; в нее входят „морская лихорадка“ и „тропический“ горюхой тиф Малазии (*Shor typhus*). Передается укусами блох. Положительная реакция Вейль-Феликса.

В. Группа пятнистой лихорадки.

- 1) Пятнистая лихорадка Скалистых гор (*Rocky Mountain spotted fever*—англ. *La fièvre pourpurée des Montagnes Rocheuses*—франц.). Клинически данное заболевание сходно с сыпным тифом; экзантема макулезно-папулезного характера. Реакция Вейль-Феликса—отрицательная. Возбудитель—*Dermacentor variabilis* с двумя разновидностями—*Rickettsia orientalis* и *Rickettsia occidentalis*. Передается укусами клещей—*Dermacentor Andersoni* и *Derm. variabilis*.

- 2) Тиф São-Paulo, передающийся клещом *Amblyomma caenense*.
- 3) Болезнь Кардуччи-Ольмера или *la fièvre boutonéuse*—переносчик заболевание—собачий клещ *Rhipicephalus sanguineus*. Сыпь при данном заболевании макулезно папулезного характера; на месте укуса клеща часто бывает струп; констатированы (не всегда) регионарные лимфадениты. За весьма редкими исключениями реакция Вейль-Феликса отрицательная.

- 4) Южно-африканское заболевание (Мозамбик) от укуса клещей *Ticke bite-fever*. Заболевание напоминает болезнь Кардуччи-Ольмера. На месте укуса появляется прыщ или фурункул при наличии регионарных лимфангоитов и болезненных бубонов. Генерализация высыпаний может быть не во всех случаях. Передается укусами клеща *Amblyomma hebraeum*. Реакция Вейль-Феликса—отрицательная.

С. Группа тсутсугамуши или японской речной лихорадки.

- 1) Болезнь „тсутсугамуши“ характеризуется наличием кожной макуло-папулезной сыпи, некротического струпика на месте укуса клеща—передатчика заболевания и регионарным лимфаденитом. Реакция Вейль-Феликса отрицательная. Клещ-переносчик—*Trombicula Akamushi*.

- 2) Тиф сельских местностей (*scrub typhus*) Малазии и *ticke-lite-fever* других местностей Африки, протекает при наличии макулезной сыпи; возможна положительная реакция Вейль-Феликса при употреблении прогеса из Кингсбери. Передается клещами (вид?).

II. Риккетциозы, протекающие по типу лихорадки возвратного тифа.

- 1) Траншейная (или Волинская—М. Р.) лихорадка, называемая иначе пятидневной. Возбудитель—*Rickettsia quintana*. (*R. Wolhynica*).

- 2) Болезнь Вейгля—возбудитель *R. Weigli* (*Mosing*). Оба заболевания передаются укусами вшей.

III. Трахома—возбудитель *Rickettsia trachomae*.

В. Классификация риккетциозов домашних животных.

Из предыдущего изложения видно, что риккетциозы человека могут быть заболеваниями общими (генерализованная инфекция) и поражениями локального характера. Те же проявления инфекции в виде общего и местного риккетциоза наблюдаются и у животных.

Риккетции, вызывающие местные поражения, паразитируют в эпителиальных клетках. При генерализованных риккетциозных инфекциях мы видим поражение тех или иных элементов ретикуло-эндотелиальной системы. Риккетции могут паразитировать или в клетках сосудистого эндотелия или вообще в любых эндотелиальных клетках, или же они включены в подвижные элементы этой системы—моноцитах. Таким образом общие риккетциозы можно считать по сути ретикуло-эндотелиозами.

Донасен и Лестокард в соответствии с вышеуказанным предлагают такую классификацию риккетциозов:

I. Местные риккетциозы или риккетциозы эпителиальных клеток:

Rickettsia conjunctivae (*Ssp. Rickettsia conjunctivae bovis* (Возбудитель инфекционного конъюнктивита жвачных))

II. Общие риккетциозы или риккетциозы ретикуло-эндотелиальной системы:

А. Риккетциозы эндотелиальных клеток: *Rick. ruminantium*, возбудитель генерализованного риккетциоза жвачных—болезнь, именуемой—„сердечная вода“; *Rick avium*—возбудитель общего риккетциоза снегирей.

В. Моноцитарные риккетциозы: *Rickettsia canis*, *Rickettsia ovina*, *Rickettsia bovis* — возбудители моноцитарных (общих) риккетциозов собак, овец и крупного рогатого скота.

II. Активная иммунизация против риккетциозов человека.

Проблема активной иммунизации против сыпного тифа и некоторых других риккетциозов человека является одной из трудных задач современной эпидемиологии. С одной стороны известно, что вакцинация убитыми риккетциями, даже при наличии значительной концентрации их (риккетций) в вакцине — не дает более или менее выраженного и длительного иммунитета. С другой стороны — вакцинация живым, сильно разведенным и даже ослабленным вирусом является чрезвычайно опасной во вшивой среде. Отсюда — столь длительные попытки применения всевозможных вакцин в разнообразной эпидемической обстановке. Несмотря на то, что вопрос о создании активного иммунитета при риккетциозных заболеваниях в большинстве стран не вышел еще из рамок узко-лабораторного эксперимента, можно считать, что накопившийся до сего времени экспериментальный материал дает нам определенную ориентировку для дальнейшего более глубокого изучения всей проблемы борьбы с риккетциозами.

Характер противориккетциозной вакцины и способ ее применения должны быть изучены в отношении каждого вида риккетций в отдельности. Тип иммунитета при «вшивых» риккетциозах, отличающийся значительной устойчивостью и продолжительностью, не может быть сравнимым с иммунитетом при «кашешевых» риккетциозах. Последние заболевания обычно ведут к установлению «премунции», но не истинного иммунитета. Отсюда — возможная разница в методике всей работы по изучению вопроса профилактической вакцинации при риккетциозах.

Постараемся вкратце дать очерк основных направлений и методов активной иммунизации, предлагавшихся прежде и предложенных в самое последнее время. Мы не будем останавливаться на всех этапах развития вопроса о вакцинациях при риккетциозах человека. Отметимте и методов, кои завоевали себе наибольшую и популярность.

1. Микробные вакцины имеют лишь исторический интерес. Первые суспензии из бактерий Плотца и Рабиновича (Харьков), многочисленные попытки вакцинировать лабораторных грызунов и людей убитыми культурами *V. Proteus X₁₉* не дали никаких положительных результатов.

2. Кровь больных сыпным тифом, взятая в период лихорадки (инактивированная при 6°), по Хамди и Салими также оказалась не эффективной в качестве препарата для профилактической вакцинации.

3. Сыворотка больных сыпным тифом. Ш. Николь констатировал, что центрифугированная сыворотка больного, не содержащая форменных элементов, лишена вирулентности и может вакцинировать животных. Но этому же методу были вакцинированы сербские солдаты во время империалистической войны; этот же метод применен другими авторами (Лебэйл и Пуарсон в Тунисе, Бланк и Каминопетрос в Греции) дал удовлетворительные результаты. Но этот метод, как упоминает Бланк, в действительности не прост. Если сыворотка не содержит живого вируса, она и не обладает ясными предохранительными свойствами. Если же в сыворотке имеется живой вирус — она может дать хороший иммунитет, но введение ее сопряжено с риском инфекции, могущей быть тяжелой.

4. Вакцинация убитым сыпнотифозным вирусом, содержащим риккетции. Методика приготовления этой вакцины сделалась возможной только после опытов Музера (см. выше), указавшего на способ накопления риккетций мексиканского сыпного тифа в организме морских свинок (внутрибрюшинное введение вируса самцам). Морские свинки (вирусники) инфицируются крысиным вирусом (вирус эндемического сыпного тифа) по методу Музера. В разгар температурной и тестикулярной реакций вирусники убиваются и от них берут тестикулы и влагалищные оболочки, помещая этот материал в флаконы с 10 см³ физиологического раствора. После встряхивания со стеклянными бусами удостоверяются, что в жидкости содержится в изобилии риккетции. Этот материал выскрывают в количестве 3—4 см³ белым крысам — самцам. Для понижения естественной резистентности крыс к риккетциям, им за 48 часов до введения риккетциозного материала впрыскивают 2 см³ смеси бензола с оливковым маслом или же подвергают их воздействию X-лучей. Через 4—5 суток с момента заражения крысы убиваются; перитонеальный экссудат, содержащий значительное количество риккетций, смывается формализованным (0,2% формалина) физиологическим раствором и взбалтывается в флаконе с измельченными тестикулами и влагалищными оболочками этих же животных; вся суспензия остается во флаконах при комнатной температуре в течение 24 часов, после чего фильтруется через стерильную марлю, проверяется на стерильность и разливается по ампулам. От каждой крысы получают приблизительно 10 см³ вакцины. Согласно Цинсеру и

Кастаньеда, их вакцина не иммунизирует против эпидемического сыпного тифа, но морские свинки, предохраненные ею, проявляют определенную устойчивость в отношении мексиканского (эндемического) сыпнотифозного вируса. Но Коско вакцинация ведется в форме серийных впрыскиваний 1, 2, 4 и 5 см³. Альмацан (1936) предлагает такую методику: 1-е впрыскивание—0,5 см³, через 7 дней—1 см³ и через 14 дней—1,5 см³. Так как вакцина Цинссера и Кастаньеда сообщает морским свинкам слабый иммунитет против европейского сыпного тифа, то очевидно, она не дает иммунизирующего эффекта у человека. Ввиду этого Цинссер и Макиавелло приготовили вакцину из тканевых культур европейского сыпного тифа. Для предохранения морской свинки от заражения при контрольном введении сыпнотифозного вируса (мозговая суспензия) необходимо вводить животному трехкратно по 1 см³ вакцины с интервалом в 5 дней, или же однократно—2 см³.

5. Вакцины из содержимого кишечника вшей. Вакцина Вейгля. Вейгль использовал предложение да Роша—Лима—применять для приготовления вакцины инфицированных вшей. Но ввиду невозможности вне эпидемического времени получить объект для кормления вшей, Вейгль заражал их при помощи введения (из капиллярной пипетки) в прямую кишку риккетций крысиного тифа (методика клизм). Через 8 дней после такой операции кишечник вшей обгашается риккетциями; вынутый, он тонко растирался в карболизированном физиологическом растворе (0,5% фенола). Вейгль констатировал, что кишечника одной вши, содержащего от 10 до 100 миллионов риккетций, достаточно для того, чтобы предохранить морскую свинку против многих инфекционных доз. Вакцина по Вейглю сохраняет свои иммунизирующие свойства в течение трех лет.

Применение этого метода вакцинации у людей было проведено в форме трехкратных инъекций с интервалом от 3 до 6 дней. Первая вакцина представляла собой содержимое кишечника 25 вшей, что соответствовало приблизительно 1250000000 риккетций; вторая вакцина 50 вшей—2500000000 риккетций; третья вакцина—100 вшей—5000000000 риккетций.

Вейгль с успехом вакцинировал этой вакциной своих сотрудников. По методу Вейгля Ходзко провел в 1931—32 гг вакцинацию 2794 человек. Инъекция переносилась хорошо. Реакция была подобно той, которую наблюдают при введении бактериальных вакцин. Вывод относительно действия этой вакцины в общем благоприятен. В бельгийских миссионерских поселениях, в Китае (цит. по Бланку) в течение двух лет не было констатировано ни одного случая сыпного тифа среди вакцинированных людей; в то же время среди не подвергшихся вакцинации тиф производил опустошения.

Чрезвычайно интересные экспериментальные данные о применении Вейглевской вакцины у детей сообщают Николь и Спарроу. Они иммунизировали двух детей большими дозами вакцины, причем один ребенок получил суспензию кишечника 225 вшей, другой—375 вшей. Первый ребенок 3-летний, через месяц после вакцинации был заражен суспензией головного мозга инфицированной морской свинки. Ребенок не реагировал. В то же время контрольная морская свинка, зараженная вместе с ребенком одним и тем же материалом, проделала характерный сыпной тиф. Другой ребенок, 6 лет, зараженный через месяц после окончания вакцинации введением мозга инфицированной морской свинки, также не реагировал. Вейгль сообщает о 3 вакцинированных женщинах из его лаборатории, не показавших заражения после укусов инфицированных вшей. По поводу опытов Николь и Спарроу Бланк указывает, что они проведены на тунисских детях, мало чувствительных к сыпнотифозному вирусу.

Видоизменением методики Вейгля нужно считать прием Хржановского и Моссинга (1933), приготовивших вакцину из испржженных сыпнотифозных вшей, растертых в карболизированном физиологическом растворе (0,5% фенола). Как и вакцина Вейгля, вакцина указанных авторов сообщала морским свинкам выр женный иммунитет против экспериментальной инфекции. Авторы предлагают применять смесь их вакцины с вакциной Вейгля в отношении 1:1,5. Это предложение, принимая во внимание богатство кала вшей риккетциями, нужно считать заслуживающим внимания.

В 1933 г. Цехновицер и Паланг опубликовали свои опыты по иммунизации морских свинок фенолизированным и формализированным мозгами сыпнотифозных морских свинок. Вакцина вводилась повторно (4 раза с пятидневными интервалами) в минимальных дозах: 0,001—0,005 см³ карболизованной и 0,001—0,005 см³ разведенной во 100 раз 10% формализированной эмульсии головного мозга морской свинки. При таком способе вакцинации морские свинки не показали температурной реакции ни на одну из вакцин. При испытании иммунитета, месяц спустя, у 5 из серии свинок, получивших прививку карболовой вакциной полный иммунитет, у 2—нетипичная лихорадка, у одной—сыпной тиф. При контрольном (через месяц) заражении морских свинок, иммунизированных формализованным вирусом (2,5 см³ эмульсии мозга из

органов).—одна свинка дала небольшой подъем температуры, у второй констатирован типичный экспериментальный сыпной тиф, а остальные—совершенно не реагировали на заражение.

Эти исследования Цехновицера и Паланта обратили на себя внимание, так как метод изготовления и применения такой невровакцины открывает интересные перспективы.

Подобно тому, как Цинссеру и Кастаньеда удалось культивировать вирус мексиканского сыпного тифа в тканевых культурах и приготовить из них формолвакцину Клинглер и Ашнер с успехом культивировали вирус европейского (эпидемического) сыпного тифа на средах, содержащих *tunica vaginalis* тестикул морских свинок. На этой среде констатировано усиленное размножение риккетций. Культуры хорошо перевивались. 11-суточная культура второй генерации послужила авторам материалом для изготовления вакцин. Культура центрифугировалась и, после удаления жидкости, растиралась в ступке, затем прибавлялось 0,1% формалина, и вакцина сохранялась в холодильнике. Морские свинки иммунизировались трехкратно, по 1,5 см³ вакцины; температурной реакции не было совершенно или же она была стертой. Через 10 дней часть свинок была испробована введением 80 инфекционных доз вируса, а через 16 дней остальные свинки получили 800 инфекционных доз этого же вируса. Вакцинированные животные показали значительный иммунитет, контрольные—все проделали типичную картину сыпного тифа. Подобные же опыты и с такими же благоприятными результатами были проведены со старыми тканевыми культурами сыпнотифозных риккетций—возраста 31—55 дней (4—6 генерации). На основании своих исследований Клинглер и Ашнер считают, что тканевые культуры риккетций эпидемического сыпного тифа, превращенные в вакцину прибавлением 0,1% формалина, дают такой же эффект, как и формалинизованная суспензия риккетций из кишечника инфицированных ими вшей (метод Вейгля).

6. Вакцинация живым риккетциозным вирусом. По поводу противосыпнотифозной вакцины Вейгля Николь говорит, что защитные свойства ее недостаточны и длительного иммунитета она создать не в состоянии. То же, конечно, необходимо сказать и относительно мозговых эмульсий, обработанных формалином. Цинссер и Кастаньеда считают, что для эффективности вакцинации необходимо делать, по меньшей мере, два, но лучше три впрыскивания вакцины, чтобы сообщить морской свинке иммунитет длительностью в несколько недель.

Принимая во внимание вышесказанное, Бланк дает отрицательную оценку вакцинам, приготовленным из убитых риккетций, и считает, что только внесением в организм живого вируса можно создать нужный иммунитет. Таким образом ряд авторов, в том числе Николь и Спарроу и Бланк, приходят к выводу, что иммунитет против сыпного тифа должен базироваться на создании искусственной премунции.

Первые опыты в этом отношении принадлежат Николь с сотруниками (Николь, Консей, Спарроу). Эти авторы применили метод многократного впрыскивания людам живого, сильно разбавленного вируса. После того, как в 1921 г. Вейль, Брейкль, Хрушка установили, что мозг инфицированной морской свинки на высоте приступа содержит постоянные количества вируса, Николь с сотрудниками также нашли самым удобным применять для прививок эмульсию головного мозга. Первые опыты были проведены на 3 добровольцах, получивших в течение 3½ месяцев 14 инъекций малых доз живого вируса. Эти опыты были благоприятны: один из вакцинированных проделал сравнительно короткую термическую реакцию, два других—показали стойкий иммунитет.

Но первые благоприятные опыты не были в дальнейшем подтверждены. Николь вакцинировал 10 туниских детей в возрасте от 4 до 10 лет, т. е. в наименее чувствительный период. Дети получили 1/5000 мозга инфицированной сыпным тифом морской свинки и после 19-дневной инкубации—6 из них заболело. Эти опыты Николь показывают, что вакцинация живым сыпнотифозным вирусом опасна.

Вакцина Ж. Бланка. Исходя из того положения, что люди, перенесшие эндемический сыпной тиф (крысиный вирус), приобретают иммунитет и против европейского (эпидемического) сыпного тифа, Бланк приготовил вакцину, обработав только мозг морской свинки, инфицированной крысиным вирусом.

Техника приготовления и употребления вакцины Ж. Бланка. Морская свинка (самец), инфицированная крысиным тифом, убивается на высоте лихорадки в тот момент, когда у нее наиболее выражены явления перихорита. Влажные оболочки, селезенка и надпочечники, растертые в тонкую массу, разводятся в 2 литрах физиологического раствора и фильтруются через двойной слой стерильной марли. Это вирулентное разведение 1:2000 служит для приготовления вакцины. Для этого в момент употребления к 95 см³ вирулентного разведения прибавляют 5 см³ стерилизованной желчи крупного рогатого скота и оставляют смесь в контакте в течение 15 минут. После этого впрыскивают вакцинируемым: взрослым 1 см³, де-

тям 8—15 лет—0,5 см³, детям от 1 до 8 лет—0,25 см³ (под кожу, в область дельтовидной мышцы). Таким образом одна морская свинка дает 2000 доз вакцины для взрослого человека.

Введение вакцины Ж. Бланка, по его наблюдениям, не сопровождается никакой реакцией со стороны организма и сообщает вакцинированным людям прочный иммунитет в отношении сыпного тифа. В течение 1935—36 гг. Ж. Бланком с сотрудниками было вакцинировано в Африке (Марпоко) 27929 человек желчной вакциной, причем вакцинация проводилась в эпидемических очагах среди туземного населения и без проведения каких бы то ни было санитарно-профилактических мероприятий. Эпидемии сыпного тифа после таких прививок быстро прекращались. Очевидно, что метод Бланка будет иметь большое значение в борьбе с сыпным тифом в эпидемических очагах, где предполагается уже значительное перезаражение и наличие инвазивных инфекций, т. е. вирусоносительство. Но этот метод непригоден для применения при иной ситуации, так как он может создать массовое вирусоносительство.

Вакцины Ш. Николая и Легрэ. Ш. Николь и Легрэ недавно предложили новый способ приготовления вакцины против риккетциозов человека, в частности сыпного тифа. Они высушивают крысиный вирус и смешивают его с высушенным же яичным желтком; после этого смесь вируса с желтком заключается в оливковое масло (метод создания антигенного депо). Так как вирус плохо переносит высыхание, то вакцину, очевидно, пришлось бы, в случае надобности, готовить *ex tempore*. Ж. Бланк сомневается в том, чтобы масляная вакцина Николь и Легрэ могла быть использована на больших людских коллективах (военные эпидемии и проч.).

Румынская вакцина. В самое последнее время Комбиеско приготовил вакцину, включая эпидемический вирус сыпного тифа (мозг, надпочечники и селезенка инфицированной морской свинки) в ланолин, а затем в оливковое масло. Свинки и люди, привитые такой вакциной, не реагировали. По этому поводу Бальтеану и Константеску говорят, что масло, в большинстве случаев, разрушает вирус и поэтому вакцина не дает реакции. Но в тех случаях, когда вирус не был убит, прививка масляной вакцины вызывает у животных и человека абортный тиф. Очевидно, эта вакцина не дает никаких преимуществ перед употреблением вакцины, приготовленной из крысиного (эндемического) вируса, и в ряде случаев может быть опасной.

Приводя здесь материалы, касающиеся воспроизведения активного иммунитета против риккетциозов человека, мы имели в виду отметить тяжелый путь, пройденный экспериментаторами, работавшими в области проблемы иммунитета при риккетциозах. Лицам, которые в ближайшем будущем приступят к опытам практического осуществления иммунитета к риккетциозным заболеваниям, работа будет в значительной мере облегчена.

Поступила 17.V. 1939.

РЕЦЕНЗИИ

В. В. Ефремов. *Важнейшие авитаминозы человека*. Медгиз. 1939. 192 стр. Цена в пер. 4 р. 60 к.

Книга начинается с краткого изложения истории открытия витаминов, за которым следует определение понятий авитаминозов, гиповитаминозов, моно- и полиавитаминозов. Автором выделяется также „преавитаминоз“, симптомы которого вполне, мне кажется, укладываются в рамки гиповитаминозных состояний. Поэтому выделение „преавитаминоза“ мне представляется излишним; оно вместе с тем и нецелесообразно, так как может содействовать отсрочке окончательного диагноза, как это было и с понятием „прегуберкулеза“.

Описание отдельных авитаминозов дано в алфавитном порядке соответствующих витаминов: А, В, С и Д. Наиболее обстоятельно описаны авитаминозы, вызываемые недостатком витаминов группы В. В начале каждой главы приводятся интересные исторические сведения, затем изложены этиология, клиника, профилактика и лечение соответствующего авитаминоза у взрослых. Даны также на 1—2 страницах краткие сведения о симптомах данного авитаминоза у детей. Только в главе VII, посвященной авитаминозу D, нет ничего об этом авитаминозе у взрослых, т. е. об остеомалиции, а говорится лишь о рахите. При этом, в отношении клиники рахита допущен ряд неточностей, из которых отмечу здесь имеющие значение для практического врача.

В качестве одного из первых симптомов рахита указана „неподвижность и скованность ребенка“ (стр. 163), между тем как рахитик вначале, наоборот, повышено подвижен из-за беспокойства. Кожа описывается как шелушащаяся (там же); в действительности же вследствие повышенной потливости она всегда гладкая, часто влажная.